

五味安神颗粒干法制粒工艺优化研究

黄生武¹, 汤波¹, 朱立华²

(1. 湖南康尔佳制药股份有限公司, 湖南 常德, 415900;

2. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙, 410013)

[摘要] 目的:提高五味安神颗粒的产品质量,优化制备工艺。方法:通过单因素试验优化颗粒的制备工艺,以辊压制粒后的干颗粒粒径分布为考核指标,对影响干压制粒的轧辊压力、轧辊转速和物料的传送速度进行考察。结果:优化后的干法制粒工艺中间体颗粒得率达到64%,工艺参数为螺旋转速120rpm,轧辊转速26rpm,轧辊间隙0.8mm,整粒转速150rpm,工作压力120bar,整粒孔径1.5mm。结论:干法制粒工艺制备的中间体颗粒符合质量要求。

[关键词] 五味安神颗粒;湿法制粒;干法制粒;工艺优化

[中图分类号] R283.3 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.09.076

Optimization of dry granulation process for Wuwei Anshen granules

HUANG Sheng-wu¹, TANG Bo¹, ZHU Li-hua²

(1. Hunan Kanerga Pharmaceutical Group, Changde 415900, Hunan, China;

2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410013, Hunan, China)

Abstract: Objective: To investigate the optimization of the preparation process for Wuwei Anshen granules and to improve its quality. Methods: A single-factor experiment was performed to optimize the preparation process for granules. With the distribution of the diameter of dry granules after rolling granulation as the evaluation index, the influencing factors for dry granulation were evaluated, including rolling pressure, rolling rotation speed, and material transfer speed. Results: The optimized dry granulation process achieved a yield of intermediate granules of 64%, with a spiral rotation speed of 120 rpm, a rolling rotation speed of 26 rpm, a rolling spacing of 0.8 mm, a granulating rotation speed of 150 rpm, a working pressure of 120 bar, and a granular pore diameter of 1.5 mm. Conclusion: Intermediate granules prepared by dry granulation process meet the quality requirements.

Key words: Wuwei Anshen granule; wet granulation; dry granulation; process optimization

五味安神颗粒是由小麦、葛根、大枣、甘草、银杏叶浸膏经现代生产工艺而制成的中药颗粒剂,适用于心脾两虚所致的心烦、急躁易怒、心悸、口干、易出汗、睡眠多梦易醒、神疲乏力、食欲不振、肌肉酸楚等^[1]。临床可用于治疗心烦多梦、易躁易怒的围绝经期综合征;失眠健忘、神经衰弱的老年痴呆症;神疲体倦、记忆力减退、注意力不集中,需要提高学习能力与效率的人群^[2]。

干法制粒技术是由医药行业所熟悉的传统的湿法混合制粒发展起来的一种新的制粒工艺,其利用物料本身的结晶水,通过机械挤压直接对原料粉末进行压缩、成型、破碎、造粒^[3]。与湿法制粒工艺相比,干法制粒具有很多优势,如需要添加的辅料少,可省略加湿和再干燥工序,大大缩短产品的生产周期,简化生产工序、减少劳动人员、节约劳动力成本,减少原辅料损耗和浪费,减少过程损失^[4-6]。五味安神颗粒原生产工艺中的中间体颗粒制备方式为传统的湿法制粒工艺。此种工艺在生产过程中存在诸多弊端,如生产的步骤繁琐,干燥的时间长,乙醇耗费量大,颗粒粒度分布

不均匀,流动性差,批间的差异大,生产环境粉尘污染大等。为了克服传统制湿颗粒工艺的缺陷,提高生产效率,提高五味安神颗粒的产品质量,本研究拟采用干法制粒工艺代替原湿法制粒工艺,以提高五味安神颗粒的产品质量、提高企业经济效益、节能降耗为主要目的,在保持药材前处理和提取的工艺不变的前提下,通过单因素试验优化颗粒的制备工艺,以辊压制粒后的干颗粒粒径分布为考核指标,对影响干压制粒的轧辊压力、轧辊转速和物料的传送速度进行考察,以确定辊压制粒的最佳工艺条件。

1 仪器与试药

1.1 仪器 LGS水平干法制粒机(北京新龙立科技有限公司);SL150型湿法制粒机(哈尔滨纳诺制药机械有限公司);YK160A型整粒机(哈尔滨纳诺制药机械有限公司);FG120型沸腾干燥机(哈尔滨纳诺制药机械有限公司);方形振动筛(哈尔滨纳诺制药机械有限公司);300型标准分析筛(新乡市华成机械设备有限公司);Mp12001型电子天平(上海精密仪器仪表有限公司);梅特勒-托利多快速水分

测定仪(梅特勒-托利多国际贸易有限公司);Agilent 1260 Infinity 高效液相色谱仪;Inertsil ODS-3(4.6×250mm, 5μm),GL Sciences Inc.。

1.2 试药 五味安神颗粒干粉,由湖南康尔佳制药股份有限公司提取中心提供;白砂糖,购自广西凤糖生化股份有限公司(产品标准:GB/T317);糊精,购自山东聊城华阳医药辅料有限公司(批准文号:鲁药准字 F20100002);葛根素对照品,由中国食品药品检定研究院提供;甲醇为色谱级;水为娃哈哈纯净水;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 制备工艺 小麦、葛根、大枣、甘草加水煎煮 2 次,每次加 8 倍量的水,煎煮 2h,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩至相对密度为 1.05~1.10(85℃热测)的清膏,搅匀,喷雾干燥,加入银杏叶浸膏、蔗糖粉 390g,糊精 130g,混匀,制粒,干燥,制成 1000g,即得。

2.2 单因素试验

2.2.1 湿法制粒 取五味安神颗粒干粉 505.9kg、银杏叶提取物 15.0kg、蔗糖粉 421.2kg、糊精 140kg,依次投入槽型混合机,开启搅拌,搅拌时间 10min,加入适量(80±5)%乙醇混匀,混合时间为 5min,用摇摆式颗粒机 16 目尼龙筛网制粒。将湿颗粒吸入高效沸腾干燥机中,设置进风温度(80±10)℃,干燥时间 120min。干燥后的颗粒用振动分筛机进行整粒,筛网规格:顶筛 1 号筛,底筛 5 号筛。整粒后的颗粒装入衬有塑料袋有盖的洁净桶内,称重。

2.2.2 干法制粒 取五味安神颗粒干粉 505.9kg、银杏叶提取物 15.0kg、蔗糖粉 421.2kg、糊精 140kg,依次投入 LGS120 型水平干法制粒机的上料器中,设置螺旋转速 120rpm,轧辊转速 26rpm,轧辊间隙 0.8mm,整粒转速 150rpm,工作压力 120bar,整粒孔径 1.5mm,轧辊纹路为网纹,开启制粒机。

2.2.3 质量评价

2.2.3.1 颗粒收得率 本文的粒径分布测定采用筛分法。取干法制粒机制备的颗粒 100g,分别置规定的 10 目(2mm)和 80 目(0.18mm)药筛中连续振荡 3min。振荡结束后,称取筛后的颗粒,精密称定其重量,计算 10~80 目颗粒得率(为 1 次干法制粒得率)。计算方法如下:颗粒得率(%)=10~80 目颗粒重量/颗粒总重量×100%。

2.2.3.2 水分 采用快速水分测定法。精密称取 10g 五味安神颗粒中间体颗粒,均匀的铺放于托盘上,通过红外辐射体(卤素灯)进行加热,连续记录损失的质量,当达到规定要求时结束干燥。通过差重自动计算出水分含量。

2.2.3.3 含量测定 (1)对照品溶液的制备。取葛根素对照品 10mg,精密称定,置 25mL 量瓶中,加 30%乙醇至刻度线,精密量取 2mL,移至 10mL 量瓶中,加 30%乙醇稀释至刻度,摇匀,即得。(2)供试品溶液的制备。取本品粉末约 0.2g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 30%乙醇 50mL,称定重量,置水浴上加热回流 30min,放置冷却至室温,再次称定重量,用 30%乙醇补足减失的重量;过滤,取续

滤液即得^[1]。(3)色谱条件。色谱柱:Inertsil ODS-3(4.6×250mm,5μm);流动相:甲醇-0.01%醋酸(35:65);检测波长:252nm;流速 1.2mL/min;柱温 35℃^[2]。

2.2.4 试验结果 根据五味安神颗粒质量标准要求,含量测定以“每 1g 含葛根以葛根素(C21H20O9)计不少于 10.0mg”。2 种不同制粒工艺制备的五味安神颗粒中间体颗粒的含量测定具体结果如表 1 所示,均符合制粒要求,且同批次间颗粒含量差异无明显变化。说明干法制粒制粒技术在制粒过程中对颗粒中主要成分含量上无影响。

湿法制粒所制得的颗粒呈深棕色,流动性较好,颗粒均匀,得率结果见表 2。干法制粒所制得颗粒呈棕色,流动性较好,颗粒均匀,干法制粒工艺制备五味安神颗粒中间体颗粒呈正态分布,得率结果见表 3。根据结果可知,优化后的干法制粒工艺制粒与其法定的湿法制粒工艺相差无几,干法制粒理想的颗粒可占 64% 以上。2 种不同方法制备的五味安神颗粒含水量均符合制粒要求,且不同批次间颗粒含水量差异无明显变化(见表 4)。说明干法制粒与传统湿法制粒在制得的颗粒水分含量上无明显变化。

表 1 2 种制粒工艺制得中间体颗粒含量比较

批号	干法制粒(mg/g)	批号	湿法制粒(mg/g)
170321	19.0	170626	18.8
170322	19.2	170627	19.6
170323	19.8	170628	17.9
Σ	58.0	Σ	56.3
平均值	19.30	平均值	18.77

表 2 湿法制粒验证试验结果

试验号	颗粒性状	颗粒总量(kg)	颗粒得率(%) 10~80 目	溶化性
1	深棕色、颗粒均匀	674.15	62.3	符合要求
2	深棕色、颗粒均匀	686.05	63.4	符合要求
3	深棕色、颗粒均匀	678.48	62.7	符合要求

表 3 干法制粒验证试验结果

试验号	颗粒性状	颗粒总量(kg)	颗粒得率(%) 10~80 目	溶化性
1	棕色、颗粒均匀	706.61	73.3	符合要求
2	棕色、颗粒均匀	693.63	72.1	符合要求
3	棕色、颗粒均匀	702.28	73.9	符合要求

表 4 2 种制粒工艺制得中间体颗粒含水量比较

批号	干法制粒颗粒含水量(%)	批号	湿法制粒颗粒含水量(%)
170321	6.2	170626	6.6
170322	6.6	170627	6.4
170323	6.2	170628	6.6
Σ	19.0	Σ	19.6
平均含水量	6.33	平均含水量	6.53

注:在溶化性检查中,干法制粒生产的 3 批样品(170321、170322、170323)和湿法制粒生产的 3 批样品(170626、170627、170628)全部溶化且无焦屑。

3 讨 论

验证试验分别按照“2.2.1”和“2.2.2”项下制备工艺,进行3批验证试验,分别测定湿法制粒和干法制粒的中间体颗粒收得率、水分及指标成分含量。干法制粒的中间体颗粒的收得率较湿法制粒更高,而水分含量差异不显著。同时分别对干法制粒生产的3批样品和湿法制粒生产的3批样品进行鉴别检验、微生物限度检查。结果显示,2种不同制粒工艺制备的供试品色谱中均检出甘草和槲皮素特征斑点,且在葛根及葛根素对照品色谱相应位置上,显相同颜色斑点。2种制粒方式生产的6批样品的微生物限度均符合法定制剂要求。

与湿法制粒相比,干法制粒具有生产成本低、工艺简单、能耗低、污染小等工艺优势^[7]。干法制粒只需要一台干法辊压制粒机即可,而湿法制粒则需要至少包括湿法制粒机、整粒机、沸腾干燥机等设备。设备需要的多资金投入越多,相应的对工人的需求也就增多,因此采用新的干法制粒工艺生产可节省人工以及相应的工资支出费用。从设备对空间与厂房的需求上看,干法制粒机的占地面积和所需空间远小于湿法制粒空间,且干法制粒耗电量低,节能效果明显。干法制粒过程不需要蒸汽,湿法制粒在沸腾干燥的过程中消耗大量蒸汽。同时在制粒过程中干法不需要消耗大量乙醇,直接在物料上降低了运行成本。

本文采用LGS水平干法制粒机生产五味安神颗粒中间体颗粒,具有简化生产工艺、提高产品质量、符合GMP生产要求等优点。通过对比干法和湿法2种制粒工艺生产的五味安神颗粒中间体颗粒的得率,发现干法制粒工艺制备的中间体颗粒符合五味安神颗粒的包装要求,且水份情况优于湿法制粒,说明干法制粒工艺在五味安神颗粒中间体颗粒的生产中是可行的。此外,干法制粒在节能降耗方面与湿法制粒相比显示出很多优势,具有明显降低能耗的特点,

可大大减少生产过程所需的空間以及人力、物力和运行成本,能达到较好的经济效益。随着干法制粒工艺的不断改善提高,以及当前能源渐渐紧张的危急事实,干法制粒工艺将以其投入少、效率高、成本低、节能和环保等优势逐步替代湿法制粒工艺,而走在制药行业的前列^[8]。

五味安神颗粒临床疗效显著,具有广泛的市场好评和良好的市场前景。原湿法制粒生产工艺落后,具有生产工艺过程复杂,成产周期长等弊端,对五味安神颗粒的销售也造成了一定影响。本研究将干法制粒技术应用于中成药的制剂生产中,降低了生产成本,市场前景会更好。通过将现代生产技术用于中药制剂生产中,会对中药的现代化生产起到一定推动作用。

参考文献

- [1] 向泉深,聂惠君,吴彩娟.反相高效液相色谱法测定五味安神颗粒中葛根素的含量[J].中国合理用药探索,2008(6):29-30.
- [2] 赵绪元,胡领,肖岚,等.反相高效液相色谱法快速测定五味安神颗粒中葛根素的含量[J].中国现代应用药学,2004(s1):63-65.
- [3] 曹韩韩,杜若飞,冯怡,等.干法制粒技术在中药研究中的应用进展[J].中草药,2013,44(19):2772-2776.
- [4] 李洁,杜若飞,冯怡,等.中药浸膏粉物理性质与干法制粒工艺的相关性研究[J].中国中药杂志,2011,36(12):1606.
- [5] 吴司琪,伍振峰,岳鹏飞,等.中药制粒工艺及其设备的研究概况[J].中国医药工业杂志,2016,47(3):341-346.
- [6] 周恩丽,康小东,付娟,等.基于制剂原料物理特性的哮喘颗粒干法制粒工艺优选[J].中草药,2017,48(4):681-685.
- [7] 孙爱萍,袁波,李娜,等.温肾壮骨颗粒的干法制粒工艺研究[J].中草药,2018(6):1324-1330.
- [8] 王继龙,魏舒畅,刘永琦,等.黄芪百合颗粒干法制粒工艺研究[J].中药材,2017,40(3):670-672.

(收稿日期:2018-07-20)

桂花飘香 食疗有方

桂花粥 鲜桂花适量,大米50g,白糖少许。将桂花择洗干净,切细备用。大米淘净,煮粥,待熟时调入桂花、白糖,再煮一二沸即成,每天1~2剂,连续3~5d。可化痰止咳,适用于肺寒咳嗽。

桂花散 香附150g,莪术90g,高良姜90g,炙甘草90g,桂花30g。共研细末备用。每次6g,加食盐1g,温开水冲饮,每日2次。可温中散寒、活血止痛,适用于脾积气痛。

桂枣地黄酒 桂圆肉200g,桂花50g,大枣50g,干地黄50g,白糖100g,白酒2500mL。将桂圆肉、桂花、大枣、干地黄、白糖等同浸入白酒中,密封贮存1年以上,取出饮用,每日早、晚各1次,每次10~20mL。可益气补血、养心安神、延年益寿、驻颜护肤,适用于气血亏虚之少气懒言、精神疲乏、四肢无力、面色无华、皮肤干燥等。

桂花酒 桂花50g,白酒500mL。桂花洗净,除去杂质,放入酒坛中,拌匀,盖上盖,封严,每隔2d搅拌1次,浸泡15d即成。每天2次,每次10~15mL。可活血消瘀、护肤祛斑,适用于气血亏虚之面色苍白无华等。

龙杞桂花酒 龙眼肉300g,枸杞、桂花各100g,白糖250g,白酒4000g。将上药置白酒中密封浸泡20~30d后饮用,每次30mL,午、晚饮服。可补肾止遗,适用于肾虚遗精。

桂花茶 桂花数朵,调味品适量。将桂花用盐水反复清洗、沥干,放入杯中,冲入沸水,加入冰糖,浸泡片刻即成。可化痰散瘀,适用于慢性支气管炎咳嗽气喘。(http://www.cntcm.com.cn/yskp/2018-09/06/content_49594.htm)